

<特集「内分泌疾患 update」>

甲状腺疾患 Update

浅野 麻衣*, 長谷川 剛二, 中村 直登

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

Current Topics in Thyroid Disease

Mai Asano, Goji Hasegawa and Naoto Nakamura

Department of Endocrinology and Metabolism,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

バセドウ病, 橋本病は妊娠可能年齢の女性に多い. 最近の研究から, Methimazole (MMI) 関連先天異常や, 顕性甲状腺機能低下症のみならず潜在性甲状腺機能低下症や甲状腺自己抗体陽性が妊娠転帰によく影響を及ぼすことなどが明らかになってきた.

また, わが国では, 日本甲状腺学会を中心に甲状腺疾患に関するガイドラインが次々と作成されつつある. 海外のガイドラインも発表されているが, わが国の現状に即したものが望まれ, 現在も実態調査とあわせてガイドラインの作成・改訂が進行中である.

バセドウ病の診断・治療には抗 TSH 受容体抗体 (TRAb, TSAb) 検査が有用であるが, これらの測定キットの新たな開発が進み, 感度・特異度・再現性の向上と測定時間の大幅な短縮が可能となった.

IgG4 関連甲状腺炎は, IgG4 関連疾患のひとつとして位置づけられている. これまで, IgG4 関連甲状腺炎と Riedel 甲状腺炎, 線維化型橋本病との一致性や相違が論じられてきたが, バセドウ病や甲状腺乳頭癌との関連を示唆する報告も相次いでおり, 今後もその病態解析が望まれる.

キーワード: MMI 関連先天異常, 妊娠, ガイドライン, 抗 TSH 受容体抗体, IgG4 関連疾患.

Abstract

Graves' disease (GD) and Hashimoto thyroiditis are common in women of childbearing age. It has been revealed that exposure to Methimazole (MMI) during early period of pregnancy is related to a particular congenital malformation. Recent studies suggest not only hypothyroidism but also subclinical hypothyroidism and/or the presence of anti-thyroid autoantibodies are associated with unfavorable outcomes of pregnancy.

In Japan, guidelines for thyroid disease have been developed. Current guidelines might be revised while some studies are in progress.

TSH receptor antibodies (TRAb, TSAb) are useful for diagnosis of GD and available for evaluation of clinical course. New procedures for measuring serum TSH receptor autoantibodies have been

developed. These methods enabled more rapid and accurate diagnosis of GD.

'IgG4 thyroiditis' is included in IgG4-related disease (IgG4-RD). In some studies, the relationship between IgG4 thyroiditis and Riedel's thyroiditis has been discussed. It is also mentioned that fibrous variant of Hashimoto thyroiditis may overlap IgG4 thyroiditis. Further studies are needed for better understanding of this new disease entity.

Key Words: MMI-related malformation, Pregnancy, Guideline, TSH receptor antibodies, IgG4-related disease.

はじめに

内分泌疾患は稀な疾患が多いと考えられがちだが、そのうち甲状腺疾患は比較的頻度が高く、いかなる診療科においても日常診療で遭遇することが多いと思われる。本稿では最近の甲状腺疾患のトピックスをいくつか取り上げ概説する。

1. 甲状腺疾患と妊娠

①抗甲状腺薬の催奇形性について

バセドウ病の薬物治療には主にメルカゾール[®] (Methimazole, Thiamazole; MMI) が用いられるが、患者は妊娠可能年齢の女性が多く、治療中に妊娠・出産を経験する症例は少なくない。以前から、妊娠初期の MMI 治療により特殊な先天異常 (1. 後鼻孔閉鎖, 2. 食道閉鎖および、または気管食道瘻, 3. 頭皮欠損, 4. umbilical duct defects : 臍腸ろうまたは尿膜管残存, 5. 臍帯ヘルニア) の頻度が増加することが疑われていたが、実際の頻度や因果関係などの詳細は明らかではなかった。そのためわが国では、2008年1月に「妊娠初期に投与されたチアマゾール

(MMI) の妊娠結果に与える影響に関する前向き研究 (Pregnancy Outcomes of Exposure to Methimazole Study: POEM study)」が開始されたが、2011年6月の時点で、MMI 群 85 産児中 MMI 関連先天異常 5 例を認めた一方、チウラジール[®] (Propylthiourcil; PTU) 群 121 産児および非抗甲状腺薬群 83 産児中には 1 例も認められなかったという主旨の中間報告が公表された (表 1)¹⁾。MMI 関連先天異常を合併した 5 例は全て臍腸管関連奇形を認め、そのうち 3 例は臍帯ヘルニアを、1 例は頭皮欠損を合併していた。また吉原らも、妊娠初期に MMI, PTU, 無機ヨウ素で治療した母体から出生した児について奇形出生の頻度を調べたところ、MMI で治療した群で有意に頻度が高く、頭皮欠損症、臍帯ヘルニア、臍腸管異常、食道閉鎖症を認めた児では、いずれも妊娠初期に MMI に曝露されていたと報告している²⁾。

これらの結果より、妊娠初期の MMI 曝露と MMI 関連先天異常の発生には関連があることが示唆され、現時点では妊娠初期の MMI 服用はできるだけ避けるべきである、という見解が

表 1 バセドウ病 3 群における MMI 関連先天異常を伴った児の数と発生率

投与群	産児数	MMI 関連先天異常数	MMI 関連先天異常発生率 (%) (95% 信頼区間)
MMI 群	85 例	5 例	1.9 ~ 13.2
PTU 群	121 例	0 例	0.0 ~ 2.4
非抗甲状腺薬群	83 例	0 例	0.0 ~ 3.5

「妊娠初期に投与されたチアマゾール (MMI) の妊娠結果に与える影響に関する前向き研究 (Pregnancy Outcomes of Exposure to Methimazole Study : POEM study) : 中間報告」
URL: http://www.ncchd.go.jp/kusuri/news/images/report_2011111.pdf より引用

示されている³⁾。後鼻孔閉鎖・食道閉鎖発生の時期は妊娠7週まで、臍関連奇形発生の時期は妊娠9週まで、頭皮欠損発生の時期は15週までと考えられていることから、特に妊娠4~9週、可能なら15週までの服用は避けることが望ましいと思われる。

この時期のMMI曝露を避けるためにも、妊娠前に甲状腺機能のコントロールを十分に行うことが重要で、妊娠は計画的に行う必要がある。もしMMIの服用を継続しながら妊娠する場合には、妊娠の早期確認を指導しておき、妊娠が判明した時点で内服を中止すること、そして必要であれば(妊娠初期は)PTUや無機ヨウ素に変更することを日本甲状腺学会では勧めている。また、副作用などでPTUが使用できない場合や、抗甲状腺薬による治療では甲状腺機能を正常化できないような場合には、手術や放射性ヨウ素内用療法によって甲状腺機能を正常化させてから妊娠する方法を考慮することが勧められている。

POEM studyの調査は2014年秋に終了する予定で、現在もPTUやバセドウ病自体とMMI関連先天異常との関連性や、妊娠判明後どの時点でMMIを中止すべきかという点などについても、引き続き検討が行われている。

②橋本病と妊娠

橋本病(慢性甲状腺炎)もまた女性に多く、甲状腺自己抗体(抗サイログロブリン抗体; TgAb, 抗TPO抗体; TPOAb)陽性かつ甲状腺機能低下症を呈するような症例には、甲状腺ホルモン製剤の補充療法が行われる。また、血中甲状腺ホルモン(ft3, ft4)が基準値内でTSHが高値であるような、いわゆる潜在性甲状腺機能低下症に対する補充療法の適応は症例により異なる⁴⁾。しかし近年、潜在性甲状腺機能低下症が不妊・流産・早期胎盤剥離などのリスクとなることがわかり⁵⁾⁶⁾、適切な補充療法でこれらの転帰が改善することがいくつかの報告で示された⁷⁾⁸⁾。そのため、妊娠計画中や妊娠中に甲状腺自己抗体(TPO抗体)陽性が明らかとなった場合には、潜在性甲状腺機能低下症であっても積極的な甲状腺ホルモン(LT4)補充療法の適

応となる。

これらの症例にLT4治療を行う際には、妊娠に伴う母体の甲状腺系の変化に注意する必要がある。妊娠時には、血中エストロゲン増加に伴い血中TBG(サイロキシン結合グロブリン)が増加するため、血中総T4値は非妊娠時の約1.5倍となる。また、妊娠3~15週にかけて胎盤からのhCG分泌が劇的に増加し、hCGのもつTSH様作用により血中ft4は増加する。それらによりTSHはやや抑制されるため、妊娠初期~中期のTSH基準値は、非妊娠時のTSH基準値(おおよそ0.270~4.94 mIU/L:キットにより異なる)と比べやや低値となる⁹⁾。すなわち、妊娠中は甲状腺ホルモンの必要量が増加するため、非妊娠時よりもLT4補充量を増やす必要があり、その際のTSH値のコントロールは非妊娠時と同じではなく、各妊娠期間に応じた基準値を指標に行う必要がある。米国のガイドラインでは、TSH値を妊娠第1三半期(妊娠14週未満)は2.5 mIU/L、第2三半期(妊娠14~27週)は3.0 mIU/L、第3三半期(妊娠28週~)は3.0または3.5 mIU/L以下に管理するよう推奨されており、わが国でも概ね同様のコントロールとすることがコンセンサスとなっている。またLT4補充量についても、LT4治療中の橋本病の症例では、妊娠が判明した時点で補充量を25~30%増量することなどが示されている¹⁰⁻¹²⁾。

一方、甲状腺自己抗体が陽性であっても甲状腺機能が正常の症例は「橋本病疑い」として扱い、通常、補充療法の対象とはならない。しかし、甲状腺自己抗体陽性では、陰性の場合と比較して原因不明の不妊(RR 1.5)、流産(RR 3.73)、反復性流産(RR 2.3)、早産(RR 1.9)のいずれのリスクも高く⁶⁾、甲状腺機能正常の甲状腺自己抗体陽性の女性に少量の甲状腺ホルモン補充療法を行ったところ、妊娠率の改善を認めたことが報告されている¹³⁾。そのため、妊娠初期や不妊治療中は、甲状腺機能が正常であっても甲状腺自己抗体陽性(特にTPOAb陽性)の場合、TSH値が2.5 mIU/Lを超えないよう定期的なTSH値のモニタリングが必要である。LT4療法を考慮する、というガイドライン¹²⁾もあるが、

そのエビデンスはまだ不十分である。

不妊治療を開始する際に、スクリーニング検査として甲状腺機能検査を行う医療機関も増えてきているなど、橋本病と妊娠に関する認識は広がりつつある。甲状腺自己抗体陰性例に対する甲状腺ホルモン補充療法の有用性など、まだ検討が必要な問題はあるが、妊娠を計画する女性や妊娠初期に、少なくとも一度は甲状腺機能と甲状腺自己抗体を評価しておくことは必要ではないかと考える。

2. 甲状腺疾患ガイドライン

わが国における甲状腺疾患に関するガイドライン・診断基準・治療の手引きを、現在作成中のものも含め(表2)に示した。今回は紙面の関係上、それぞれについて言及することはできないが、これらのガイドラインはインターネット上で閲覧できるものもあれば、書籍として販売されているものもある。アメリカ甲状腺学会

を中心に、海外でもガイドラインが発表されているが、ヨード摂取量の違いなどから疾患の発生頻度が異なることもあり、わが国の現状に即したガイドラインの作成が望まれる。現在も、日本甲状腺学会における臨床重要課題として実態調査が進行中であり、その結果が明らかになるにつれ順次改訂されてゆくと思われる。そのため実地臨床においては、参照するガイドラインが最新のものであるかどうか常に注意を払っておくべきであろう。

3. 甲状腺関連検査 update

バセドウ病では、甲状腺刺激ホルモン(TSH)受容体に対する刺激型の自己抗体が産生され、甲状腺濾胞細胞に発現するTSH受容体に結合し甲状腺機能亢進症を引き起こす。専門病院を受診する未治療の甲状腺中毒症患者の多く(約80%)はバセドウ病である¹⁴⁾が、約10%を占める無痛性甲状腺炎との鑑別は、治療方針を決定

表2 わが国の甲状腺疾患関連ガイドライン・診断基準・手引き (年:作成または改訂)

日本甲状腺学会	・甲状腺疾患診療(診断)ガイドライン	バセドウ病 甲状腺機能低下症 無痛性甲状腺炎 慢性甲状腺炎 亜急性甲状腺炎	2013年
	・バセドウ病治療ガイドライン		2011年
	・甲状腺クリーゼ診断基準(第2版)		2012年
	・甲状腺結節取扱い診療ガイドライン		2013年
	・潜在性甲状腺機能低下症の診断と治療の手引き		2008年
	・粘液水腫性昏睡診断基準第3次案		2010年
	・バセドウ病悪性眼球突出症(甲状腺眼症)の診断基準と治療指針(第1次案)		2011年
	・バセドウ病131I内用療法の手引き		2007年
	・甲状腺ホルモン不応症の診断基準		作成中
	日本内分泌外科学会 & 日本甲状腺外科学会	甲状腺腫瘍診療ガイドライン	
日本核医学学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 甲状腺RI治療委員会	バセドウ病の放射性ヨウ素内用療法に関するガイドライン		2013年

するうえで重要である。バセドウ病では主に抗甲状腺薬による治療が行われるが、無痛性甲状腺炎では多くの症例で6ヶ月以内に血中甲状腺ホルモンは正常化するため、抗甲状腺薬の投与は行わない。TSH受容体抗体の測定はバセドウ病の診断に有用で、これらの鑑別に用いられる。

TSH受容体抗体の測定方法は2通りあり、TSH受容体への自己抗体の結合活性を検出するレセプターアッセイと、自己抗体による甲状腺細胞の刺激活性を測定するバイオアッセイとがある(表3)。

1) TRAb (TSH binding inhibitory immunoglobulin: TBII)

TRAbの測定は、第一世代法はブタ由来のTSH受容体に対する¹²⁵Iで標識したTSHと患者血清中のTRAbの競合反応を測定原理とする1ステップの液相法として開発され、その後ヒトもしくはブタ由来のTSH受容体を固相化した、いわゆる第二世代法が広く普及するようになった。この方法を用いて、以前はTRAbを結合阻害率(%)で報告する方法が一般的であったが、原理上、高濃度域では頭打ちとなり量的変化をとらえることが困難であった¹⁵⁾。現在はWHO標準血清が導入され、濃度(IU/L)で検査値を表示する定量法が一般的となり、バセドウ病の

治療経過観察を行う上でも有用な指標となった。未治療バセドウ病患者におけるTSH受容体抗体の陽性率は、TRAb第一世代法で90~95%、第二世代法で95~100%とされている¹⁶⁻¹⁸⁾。

さらに近年、標識TSHの代わりにバセドウ病患者由来TSH受容体モノクローナル抗体(M22)を用いた第三世代TRAb測定キットが開発され¹⁹⁾、感度・特異度・再現性に優れるとともに測定時間も大幅に短縮され、検査当日に結果を得ることが可能となった。もともと第二世代法の感度が高いため、バセドウ病の診断感度に関して臨床的にはそれほど差はみられないが、バセドウ病の診断・治療・経過観察を迅速に行えるという点で、わが国でも次第に主流になりつつある。

しかし、TSH受容体抗体には刺激型のTRAbだけでなく、阻害型のもの(Thyroid stimulation Blocking Antibody: TSBAb)があることが知られており、上記の方法では両者を区別できないことに注意が必要である。現在、TSBAbの測定に保険適応はなく、特殊な場合にのみ研究目的で測定される。今後、それらを分離し定量できるような測定法の開発が望まれる。

2) TSAb

一方、甲状腺刺激抗体(TSAb)は、ブタ甲状腺細胞と患者血清を培養し、産生されるcAMP

表3 TSH受容体抗体の測定法

			単位	基準値 (測定キットにより異なる)
TRAb(TBII)	レセプターアッセイ	第一世代法	%	< 10%
		第二世代法	%	< 10~20%
			IU/L	< 1.0 IU/L
		第三世代法	IU/L	< 1.0 ~2.0IU/L
TSAb	バイオアッセイ	RIA法	%	< 180%
		EIA法 (今後実用化)	%	

を測定する方法（バイオアッセイ）で、患者血清の TSH 受容体刺激活性を反映する。測定には従来、RIA が用いられており、手技が煩雑で検査に時間と費用がかかることや、バセドウ病での陽性率も 80～95% とやや TRAb に劣っていたが、EIA を用いた新測定法が近く実用化される見込みで、検査時間の短縮と優れた結果が得られることが期待されている²⁰⁾。

TRAb と TSAb の同時測定は保険診療では認められていないが、TRAb 陰性で TSAb が陽性となる症例もみられることから、両者を組み合わせることでバセドウ病の診断感度がさらに上がるものと考えられる。

4. IgG4 関連甲状腺炎

2001 年に Hamano らによって、自己免疫性膵炎患者に血清 IgG4 の異常高値と病変部の IgG4 陽性細胞浸潤が見出され²¹⁾、涙腺唾液腺炎 (Micklitz 病)・硬化性胆管炎・後腹膜線維症など全身に多彩な膵外病変が合併することが報告されてきた²²⁾。これらの膵外病変には膵と同様に IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めることから、共通の病

態が背景に存在すると考えられ、これらを包括した全身性疾患として IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) が提唱された²³⁾。

IgG4 関連疾患は、①臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大・腫瘤・結節・肥厚性変を認める、②高 IgG4 血症 (135 mg/dL 以上) を認める、③病理組織学的に (1) 著明なリンパ球・形質細胞浸潤と線維化を認め、(2) IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF 以上もしくは IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上、の 3 つを満たすものと定義されている (表 4)²⁴⁾。IgG4 関連甲状腺炎もこの中に包括される疾患と位置づけられ、これまでに IgG4 関連甲状腺疾患として、橋本病、Riedel 甲状腺炎などが報告されている。

1) IgG4 関連甲状腺炎と橋本病

以前より、自己免疫性膵炎に甲状腺機能低下症を合併する症例が多くみられることから、慢性甲状腺炎と IgG4 関連疾患の関連が示唆される²⁵⁾ 一方で、慢性甲状腺炎症例の中に線維化が非常に強く、濾胞の萎縮・消失が目立ち、リン

表 4 IgG4 関連疾患包括診断基準

1. Clinical examination showing characteristic diffuse/localized swelling or masses in single or multiple organs
2. Hematological examination shows elevated serum IgG4 concentrations(2135 mg/dl)
3. Histopathologic examination shows:
(1) Marked lymphocyte and plasmacyte infiltration and fibrosis.
(2) Infiltration of IgG4+ plasma cells: ratio of IgG4+/IgG+ cells > 40% and >10 IgG4+ plasma cells/HPF
Definite: 1) + 2) + 3)
Probable: 1) + 3)
Possible: 1) + 2)
However, it is important to differentiate IgG4-RD from malignant tumors of each organ (e.g. cancer, lymphoma) and similar diseases (e.g Sjögren's syndrome, primary sclerosing cholangitis, Castleman's disease, secondary retroperitoneal fibrosis, Wegener's granulomatosis, sarcoidosis, Churg-Strauss syndrome) by additional histopathological examination
Even when patients cannot be diagnosed using the CCD criteria, they may be diagnosed using organspecific diagnostic criteria for IgG4RD

(文献24より引用)

パ球・形質細胞の浸潤を伴う「線維亜型」が存在し、この亜型がIgG4関連甲状腺炎である可能性が考えられている²⁶⁾。

2) IgG4関連甲状腺炎と Riedel 甲状腺炎

Riedel 甲状腺炎は、甲状腺における進行性の線維化を特徴とする原因不明の疾患で、患者の約 1/3 に他の部位（縦隔、後腹膜、胆管、眼窩）に同様の線維性炎症性病変を合併する。このことから IgG4 関連疾患であることが考えられてきたが、Riedel 甲状腺炎の症例の組織学的検討で、IgG4 陽性形質細胞浸潤がほとんど認められなかったという報告もあり²⁷⁾、両疾患が同一であるかどうかは未だ証明されていない。

これらの知見から、IgG4 関連甲状腺炎には少なくとも 2 つの疾患概念が含まれている可能性があり、さらに最近では、バセドウ病²⁸⁾ や甲状腺乳頭癌²⁹⁾ の症例の中にも IgG4 陽性形質細胞の浸潤を伴う症例が存在することが見出されている。さらに、自己免疫性膵炎の経過中に甲状腺機能低下症を呈し、慢性甲状腺炎や Riedel 甲状腺炎とは明らかに一線を画するような病態としての IgG4 関連甲状腺炎の存在も報告されて

おり³⁰⁾、今後もひきつづき、IgG4 関連甲状腺炎の病態解析が望まれる。

おわりに

本稿を執筆するにあたり、これまで日本が甲状腺疾患の分野において世界をリードしてきたことを改めて実感した。また、先般の東日本大震災での原発事故をうけ、被災当時の小児を対象とする甲状腺超音波調査が今後長きにわたり続けられることになる。それによりまた多くの知見が得られるであろうし、甲状腺研究をさらに前に推し進めることになるだろう。

しかし同時に、バセドウ病や橋本病の詳細な病因には未だ不明な点もあり、根本的治療は存在していないという事実もまた忘れてはならない。今後さらに甲状腺分野における研究が発展し、いつの日かそれらが解明されることを強く期待している。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

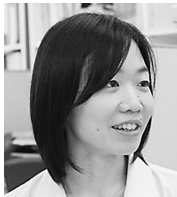
文 献

- 1) 妊娠と薬情報センターホームページ http://www.ncchd.go.jp/kusuri/news/images/report_20111111.pdf
- 2) Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2396-2403.
- 3) 甲状腺学会ホームページ <http://www.japanthyroid.jp/doctor/information/index.html#ninshin>
- 4) 網野信行. Subclinical hypothyroidism 潜在性甲状腺機能低下症：診断と治療の手引き. *ホルモンと臨* 2008; 56: 57-76.
- 5) Abalovich M, Laura M, Carlos A, Silvia G, Graciela A, Patricia O, Oscar L. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 279-283.
- 6) van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 605-619.
- 7) Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A, Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1699-1707.
- 8) Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O, Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63-68.
- 9) 荒田尚子, 日高 洋, 鈴木りか, 村島温子: 日本人単胎妊娠女性のフリー T4, TSH の基準参考値について. *日甲状腺会誌* 2011; 2: 131-132.
- 10) De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S.

- Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543-2565.
- 11) Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-1125.
 - 12) Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 18: 988-1028.
 - 13) Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587-2591.
 - 14) 浜田 昇. 甲状腺疾患パーフェクトガイド. 東京: 診断と治療社, 2007; 18-26.
 - 15) Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, Poertl S, Weglöhner W, Hollidt JM, Quadbeck B, Dumont JE, Schumm-Draeger PM, Bergmann A, Mann K, Vassart G, Usadel KH. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 90-97.
 - 16) Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 381-390.
 - 17) Zimmermann-Belsing A, Nygaard B, Rasmussen U. Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 173-177.
 - 18) Meller J, Schreivogel I, Bergmann A, Morgenthaler N, Hüfner M, Becker W. Clinical implications of a new TSH receptor antibody assay (DYN0test TRAKhuman) in autoimmune thyroid diseases. *Nuklearmedizin* 2000; 39: 14-18.
 - 19) Smith BR, Bolton J, Young S, Collyer A, Weeden A, Bradbury J, Weightman D, Perros P, Sanders J, Furmaniak J. A new assay for thyrotropin receptor autoantibodies. *Thyroid* 2004; 14: 830-835.
 - 20) 上條桂一. TSAbキット「ヤマサ」EIA従来法TSAbおよびM22-TRAb (ECLIA)との比較. *日内分泌会誌* 2013; 89: 455.
 - 21) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya F, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *NEJM* 2001; 344: 732-738.
 - 22) Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1197-1205.
 - 23) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D, The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 1-14.
 - 24) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30.
 - 25) Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Muraki T, Yoshizawa K, Sakurai A, Ota M, Kawa S. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1052-1057.
 - 26) Kojima M, Hirokawa M, Kuma H, Nishihara E, Masawa N, Nakamura N, Miyauchi A. Distribution of IgG4- and/or IgG-positive plasma cells in Hashimoto's thyroiditis: an immunohistochemical study. *Pathobiology* 2010; 77: 267-272.
 - 27) 廣川満良, 西原永順. IgG4関連甲状腺疾患の病理. *日内分泌会誌* 2013; 89: 436.

- 28) Nishihara E, Hirokawa M, Takamura Y, Ito M, Nakamura H, Amino N, Miyauchi A. Immunoglobulin G4 thyroiditis in a Graves' disease patient with a large goiter developing hypothyroidism. *Thyroid* 2013; 23: 1496-1497.
- 29) Ito M, Naruke Y, Mihara Y, So K, Miyashita T, Origuchi T, Nakashima M, Livolsi V. Thyroid papillary carcinoma with solid sclerosing change in IgG4-related sclerosing disease. *Pathol Int* 2011; 61: 589-592.
- 30) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kadoya M, Suzuki S, Komatsu M, Shimojo H, Notohara K, Uchida M, Kawa S. Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis. *Scand J Rheumatol* 2013; 42: 325-330.

著者プロフィール



浅野 麻衣 Mai Asano

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学・特任助教

略歴：2000年3月 京都府立医科大学医学部卒業

2000年4月 京都府立医科大学第一内科

2002年4月 国立舞鶴病院（現・舞鶴医療センター）内科

2004年4月 洛和会音羽病院消化器科

2009年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科（内分泌代謝内科）卒業

2009年6月 東京女子医科大学内分泌内科 助教

2010年5月～現職

専門分野：内分泌・代謝内科学